

論 文 内 容 要 旨

報 告 番 号	乙 創 第 4 号	氏 名	天野 雄一郎
学位論文題目	Pharmacological Research of a Farnesoid X Receptor Antagonist as an Antidyslipidemic Drug		
内容要旨			
<p>先進国における主要死因として冠動脈疾患（心筋梗塞、狭心症など）が挙げられ、その基礎疾患である動脈硬化性疾患が注目されている。動脈硬化の原因である脂質異常症は冠動脈疾患の独立した危険因子であり、その治療と予防が渴望されている。本研究では、既存薬に無い血中脂質改善メカニズムを有し、かつ現在の第一選択薬であるスタチン系薬剤との併用も可能な新規脂質異常症治療薬の創出を目的とし、ファルネソイド X 受容体（FXR）拮抗薬の脂質異常症に対する改善作用を薬理的に評価した。</p> <p>一般薬理研究に頻用されるラットやマウスに比べてヒトに類似した脂質代謝調節系を有するカンクイザルとモルモットを用いて、FXR に対して強力かつ選択的な拮抗作用を有する新規 FXR 拮抗薬 T3 および T8 の薬理プロファイルを精査した。化合物 T3（0.3-10 mg/kg）は、高脂肪食負荷カンクイザルモデルに 1 週間投与すると、用量依存的且つ有意な血中 LDL コレステロール低下作用と血中 HDL 上昇作用を示した。この時、コレステロール異化の律速酵素であるコレステロール 7α水酸化酵素の活性指標である血中 C4 が増加し、糞中の胆汁酸量が増加したことから、化合物 T3 による血中 LDL コレステロール低下作用はコレステロールの異化排泄に起因することが示唆された。臨床上の対照薬となり得るコレステロール吸収阻害剤、胆汁酸吸着剤、およびコレステリルエステル転送酵素阻害剤と比較した場合、それぞれ HDL 増加作用、LDL 最大低下率、LDL 低下作用で異なる薬理学的特性を示した。化合物 T3（0.3, 3mg/kg）投与後の高脂肪食負荷カンクイザル肝臓内脂質代謝変化を解析した結果、血中 LDL 低下作用は、コレステロール 7α水酸化酵素活性化によるコレステロール異化が引き金となり、肝臓への血中 LDL 取り込み機構である LDL 受容体の増加に起因することが示唆された。また、HDL の構成タンパクであるアポリポ蛋白 A-I の増加傾向が認められ、血中 HDL 増加の一因と考えられた。化合物 T8（30 mg/kg）をモルモットに 2 週間投与すると、有意な血中 non-HDL コレステロールの低下が認められるとともに、スタチン系薬剤であるアトルバスタチン（30 mg/kg）と同程度の血中 LDL クリアランス増加作用が観察された。化合物 T8（10 mg/kg）とアトルバスタチン（10 mg/kg）を 1 週間併用投与したところ、それぞれの単剤と比較し、相加的な血中 non-HDL コレステロール低下作用が確認された。</p> <p>以上の成績から、FXR 拮抗薬は、コレステロール異化促進を起因とする新規なメカニズムを有する薬剤であり、第一選択薬であるスタチン系薬剤との併用も可能な薬剤であること、またコレステロール吸収阻害剤、胆汁酸吸着剤、およびコレステリルエステル転送酵素阻害剤とは異なる薬理学的特性を有する薬剤であることが示唆され、FXR 拮抗薬が新規脂質異常症治療薬と成り得ることが示唆された。</p>			